



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diferenciação condrogênica de células tronco de líquido amniótico e tecido adiposo humanos com TGF- β 3 em cultura de esferóides cultivados em hidrogel termosensível para regeneração de lesões de cartilagem

Pesquisador: Carolina Coli Zuliani

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97996818.0.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.477.102

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Atualmente entende-se osteoartrite (OA), artrose ou doença articular degenerativa como um grupo de doenças com características semelhantes, causadas por diferentes etiologias, tendo em comum os mesmos achados biológicos, morfológicos e manifestações clínicas. A doença afeta principalmente a cartilagem articular, bem como o osso subcondral, membrana sinovial, ligamentos, cápsula, e músculos periarticulares, constituindo-se numa verdadeira insuficiência da articulação. Em consequência, a cartilagem articular se degenera com o surgimento de fibrilações, fissuras, ulcerações e um completo adelgaçamento de toda a superfície da articulação, sendo portanto uma condição que reflete o desequilíbrio patológico nos processos de degradação e de reparação da cartilagem articular(1). Os condrócitos desempenham inúmeras funções, tanto no desenvolvimento fetal quanto na vida após o nascimento, sendo o único elemento celular da cartilagem hialina adulta (1, 2). A cartilagem articular é um tecido hipocelular onde os condrócitos apresentam um baixo turnover distribuindo-se em três zonas na matriz extracelular(1). Sua espessura é

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

geralmente inferior a três milímetros e cobre a superfície articular do osso, o que permite um movimento suave com um atrito mínimo contra o lado oposto. Devido a estas características, a cartilagem articular apresenta baixa capacidade de reparação (1, 2). Lesões condrais e osteocondrais da cartilagem articular são comuns após trauma e podem evoluir para alterações degenerativas, conhecidas como osteoartrite (OA). Além disso, 80% da população acima de 60 anos apresenta lesões articulares oriundas do desgaste da articulação(1, 3-6). A restauração da cartilagem articular em pacientes com OA é um desafio de grande apelo aos pesquisadores e clínicos. As constatações clínicas indicaram a ausência de medicamentos eficientes para o processo de reconstituição da cartilagem. Dessa forma, novas alternativas de tratamento tem sido testadas e, na maioria das vezes, levaram à formação de tecido fibrocartilagenoso, com características biomecânicas inferiores à cartilagem articular normal. O surgimento de um tratamento eficaz para lesões da cartilagem poderá prevenir a OA e mesmo a necessidade de artroplastia poderá ser eliminada ou adiada. Uma das mais conhecidas estratégias da medicina regenerativa para reparo da cartilagem é o transplante autólogo de condrócitos (TAC)(7). Embora o TAC tenha sido usado por algum tempo, ainda enfrenta vários desafios importantes, incluindo morbidade do doador, dificuldade de obter um número satisfatório de condrócitos para o transplante, a diferenciação de condrócitos durante o cultivo in vitro, bem como a formação de fibrocartilagem após implante (40% dos procedimentos realizados resultam em ossificação - hipertrofia dos condrócitos)(8-11). Posteriormente, uma “segunda-geração TAC” e a “terceira geração TAC” surgiram quando se passou a cultivar células em biomateriais chamados de "scaffolds". Estes materiais conferem uma estrutura tridimensional, no inglês conhecido como construct, desenvolvidos in vitro, servindo como suporte para os condrócitos. Nos últimos anos os esforços da pesquisa se concentram na melhoria das

técnicas a partir de elementos da engenharia de tecidos, como o cultivo de células tronco(CT) aliadas a biomateriais formando os "scaffolds". A importância da escolha do biomaterial apropriado para adesão, suporte e proliferação celular é reconhecida. Por esta razão, o material escolhido tem que ser semelhante à matriz extra-celular (MEC) proporcionando um ambiente similar ao encontrado in vivo para as células(12). Alguns dos materiais sintéticos e não sintéticos utilizados mais frequentemente são: ácido oliláticoglicolítico (PLGA)(13) ácido hialurônico (14) ou aqueles à base de atelocolagem(15). Estudos in vitro e in vivo, tanto em modelos animais (14, 16) quanto em humanos(15, 17), obtiveram resultados positivos, com formação de cartilagem hialina em até 75% após 6 meses(17). No entanto, o implante destes suportes requer que o paciente seja submetido a procedimento cirúrgico diferentemente dos hidrogéis termoresponsivos que poderá

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

ser feita por meio de infiltrações intra-articulares. Diferentes estudos tem demonstrado que hidrogéis de colágeno tipo I/III apresentam várias vantagens, entre as quais, sua matriz biodegradável que pode ser metabolizada pelas CTMs através da inativação das colagenases, as respostas inflamatórias são nulas e, além disso, circundam as CTMs em três dimensões. As propriedades dos hidrogéis de colágenos são bastante semelhantes aos de cartilagem hialina(18), entretanto seu custo é bastante elevado o que dificulta seu uso rotineiro. Assim, novas alternativas na concepção de outras composições do biomaterial são claramente necessárias, o que levaria à uma grande redução de custos diretos e indiretos

para a aplicação desta tecnologia ao tratamento das lesões condrais. Outro fator a ser considerado é a escolha das fontes de CTs a serem utilizadas em conjunto com o hidrogel. As células devem ser capazes de realizar condrogênese com produção eficiente de MEC, para formação de um novo tecido cartilaginoso. Dentro deste propósito, nosso grupo ganhou experiência na área, visto que desde 2005 desenvolve pesquisas com diferenciação condrogênica de células tronco mesenquimais humanas provenientes de diferentes fontes como cordão umbilical(19, 20), perióstio(21), tecido adiposo (TA) (artigo em fase de peer review), polpa dentária(22) e líquido amniótico(LA) (23). Destaca-se que o LA quando comparado com outras fontes, possui uma população de células mais jovens, bastante semelhantes às embrionárias conforme descrito por De Coppi et al(24) e expressam ainda marcadores para pluripotência como oct-4, NANOG, c-kit (CD117) e SSEA-4, apresentam também baixa atividade inflamatória fator que reduz a chance de rejeição após implante no paciente. Além disso, são de fácil acesso, visto serem obtidas de mulheres que são submetidas ao procedimento médico de amniocentese por indicação estrita e que normalmente o líquido amniótico não utilizado é desprezado, minimizando assim também os problemas éticos. Apesar das vantagens apresentadas pouco se explorou até o momento o potencial de diferenciação condrogênica destas células. Comprovou-se em estudo anterior desse grupo (25) (CAAE 31984414.6.0000.5404 e CAAE41685315.5.0000.5404) que o cultivo deste tipo celular em culturas de alta densidade denominada micromass, técnica descrita inicialmente em 1999 por Mello, M.A e Tuan, R.S.(26) que consiste num sistema de cultura com células são colocadas em alta concentração numa placa com fundo em formato de V, o que permite a aderência destas células entre si. Assim, diante do estresse ao qual estas células são submetidas, ocorre a liberação de moléculas de adesão, particularmente a N-caderina, que tem um importante papel na condrogênese. No entanto, novas tecnologias surgiram para o refinamento do cultivo de células em três dimensões (3D). O princípio do método da cultura celular magnética em 3D foi previamente descrito por Haisler et al., 2013

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

(27). Nesta técnica, as células são cultivadas em 2D com "beads" magnéticas formadas por ouro, ferro e poli-L-lisina, materiais totalmente biocompatíveis. As células magnetizadas são agregadas e criam rapidamente (em média 24 horas) estruturas tri-dimensionais denominadas sferóides/organóides e que uma vez que são agregadas em esferas as células mantêm a própria estrutura, através da formação da matriz extracelular, fator extremamente importante para sustentação e proliferação celular. Entre as vantagens da cultura celular em 3D estão a conexão de células por todos os lados, representação fisiológica da arquitetura celular e tecidual, além da capacidade de simular características do tecido como a hipóxia, fator de importante destaque na formação da cartilagem. Adicionalmente na literatura diversos trabalhos publicados evidenciam que determinados genes estão mais expressos no ambiente tridimensional quando comparado à cultura 2D, sendo esta expressão próxima ao que ocorre "in vivo". Metodologia Proposta: Coleta das amostras de líquido amniótico humano após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, de 50 pacientes gestantes de segundo trimestre (n=50), que serão submetidas ao procedimento de amniocentese por indicação formal do seu médico, sob a suspeita de anomalia cromossômica devido à anomalias estruturais fetais detectadas na ultrassonografia e risco aumentado de doenças cromossômicas pela avaliação de risco fetal, conforme protocolo específico do Serviço de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UNICAMP - CAISM. Para a obtenção do líquido amniótico (LA) serão convidadas a doar 10 ml de amostra, destacando-se que não haverá nenhum risco adicional ao inerente à própria amniocentese. As amostras coletadas serão imediatamente enviadas ao Laboratório de Biologia Molecular de Cartilagem (LABIMOCA) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP para cultivo celular. Para obtenção das células tronco de tecido adiposo serão utilizadas amostras de 60ml de lipoaspirado de 25 pacientes submetidas ao procedimento de lipoaspiração (n=25) no Hospital das Clínicas da UNICAMP, que concordarem em participar do estudo após esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após o procedimento cirúrgico, o lipoaspirado será encaminhado ao LABIMOCA para a separação das células e cultivo celular. As células tronco de ambas as fontes serão caracterizadas como células tronco mesenquimais quanto aos critérios de adesão ao plástico das garrafas de cultura, caracterização fenotípica por citometria de fluxo e diferenciação nas três principais linhagens mesenquimais (osteogênese, adipogênese e condrogênese). Estas células serão cultivadas em cultura de alta densidade modelo 3D para formação de sferóides e estimuladas com meio condrogênico suplementado com TGFbeta3 e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

posteriormente inoculados em hidrogel termosensível formulado com polímeros de diferentes composições de goma xantana de *Xanthomonas campestris* (viscosidade de 800–1200 cps), metilcelulose (viscosidade de 15 cps, massamolar de 14kDa, DS 1.5-1.9) e carboximetil quitosana (CAS 83512-85-0, Santa Cruz Biotechnology) visando obter hidrogéis com gelificação ótima à 37°C. Diferenciação em condrócitos das CTM de ambas as fontes em cultura 3D com formação de esferóides sob estímulo TGF-3. Inoculação e cultivo dos esferóides no hidrogel termosensível sob estímulo TGF-3. Confirmação da diferenciação condrogênica dos esferóides formados e comparação entre as fontes por: análise histológica, imuno-histoquímica, qRT-PCR e Western Blotting. Análise do conjunto esferóides-hidrogel produzidos por: teste de citotoxicidade e viabilidade celular, técnicas histológicas e imuno-histoquímicas, Western Blotting das proteínas secretadas, microscopia eletrônica de varredura. Critério de Inclusão: 1) As amostras de tecido adiposo serão obtidas a partir de doadores que se submeterem à cirurgia eletiva de lipoaspiração; 2) As amostras de líquido amniótico humano serão obtidas a partir de pacientes gestantes doadoras que por razões clínicas definidas pelo Protocolo da Medicina Fetal sejam submetidas a Amniocentese e que o resultado do exame de cariótipo das amostras seja normal; 3) Condrócitos obtidos a partir de doadores politraumatizados com indicação de amputação de membros ou colocação de prótese pela ortopedia ou cirurgia vascular. Critério de Exclusão: 1) Amostras que apresentarem contaminação microbiológica durante a etapa de cultura celular; 2) Amostras de líquido amniótico cujo resultado do exame de cariótipo apresente células com alterações cromossômicas serão descartadas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Desenvolver de uma nova terapia para lesões de cartilagem, ocasionadas por lesões traumáticas ou pela evolução da osteoartrite, constituída por hidrogel termosensível aliado a células tronco recém diferenciadas em condrócitos para ser utilizada por via de infiltrações intra-articulares sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos a céu aberto para induzir regeneração das lesões condrais. Objetivos específicos: 1) Analisar a capacidade de diferenciação condrogênica de células tronco mesenquimais provenientes do LA ou do TA sob estímulo de TGF-3 em culturas 3D (esferóides) e compará-las; 2) Avaliar por métodos qualitativos e quantitativos o conjunto hidrogel-células produzido; 3) Verificar o seu potencial de utilização como injeções intra-articulares para futuros estudos em modelos animais de osteoartrite e lesões condrais.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios: Não haverá nenhum benefício direto ao paciente que participar do estudo no estágio atual da pesquisa

Riscos: 1) Quanto as amostras de tecido adiposo não haverá nenhum risco adicional e nenhum procedimento será necessário, apenas será coletado o lipoaspirado que seria descartado após a cirurgia. 2) Quanto as amostras de líquido amniótico não haverá nenhum risco adicional à gestante ou ao feto, pois o líquido amniótico será coletado durante o procedimento de rotina da amniocentese formalmente indicado pelo seu médico. No entanto, de acordo com o Serviço de Medicina Fetal do CAISM-UNICAMP (conforme carta anexada no estudo aprovado pelo CEP sob número 31984414.6.0000.5404) existem riscos inerentes ao

procedimento médico de amniocentese (0,2 a 0,5%) que podem ser: aborto (menos do que 1%, ou cerca de 1 em 200 a 1 em 400), infecções, trabalho de parto prematuro e apesar de raro, quando o procedimento de coleta é orientado em tempo real por meio do ultrassom, acidentes com o feto podem ocorrer. Portanto, é realizada antes do exame uma entrevista com a gestante e o marido que são orientados quanto ao pequeno risco existente. 3) Quanto as amostras de cartilagem não haverá nenhum risco adicional e nenhum procedimento será necessário, apenas será coletado o tecido que seria descartado após a cirurgia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo para defesa de doutorado da aluna Carolina Coli Zuliani no Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da FCM/UNICAMP, orientada pelo Prof.Dr. Ibsen Bellini Coimbra, a ser realizado no Laboratório de Biologia Molecular de Cartilagem (LABIMOCA)/FCM/UNICAMP. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), 50 pacientes/participantes gestantes, que serão submetidas ao procedimento de amniocentese por indicação formal do seu médico, fornecerão amostra de 10 mL de líquido amniótico. Também serão utilizadas amostras do lipoaspirado de pacientes submetidas ao procedimento de lipoaspiração (n=25) no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Ainda, serão utilizadas amostras de cartilagem de 5 participantes que tiveram indicação clínica de amputação de membros. Todo o material biológico será utilizado e armazenado em um biorepositório mediante a assinatura do TCLE pelos participantes. Os pesquisadores apresentam o termo de biorepositório que atende as diretrizes gerais da resolução 441/2011 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliados os seguintes documentos: Folha de rosto "Folha_de_rosto.pdf" que se encontra adequadamente preenchida e assinada. Detalhamento do projeto de pesquisa:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1173591-2.pdf" e "NOVO_Projeto_Cronograma_alterado.pdf" que descrevem a metodologia a ser empregada. O regulamento do biorepositório

"NOVO_Biorrepositorio_Corrigido.pdf" que descreve em detalhes os cuidados para manutenção, conservação e descarte preservando o anonimato dos participantes. O documento "Carta_anuenciaCAISM.pdf" descreve a autorização que o coordenador do programa de medicina fetal do CAISM forneceu. Os documentos "NOVO_Carta_Ortopedia.pdf" e "NOVO_Carta_Plastica.pdf" apresentam a autorização para coleta de material biológico da chefia do Departamento de Ortopedia e da coordenador da Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia. São apresentados pelos pesquisadores 3 modelos específicos de TCLE para os participantes doadores de material biológico (líquido amniótico, gordura e cartilagem articular). O conteúdo dos TCLE atendem a resolução 466/12 do CNS/MS e têm a estrutura básica preconizada pelo CEP/UNICAMP. Atendendo à pendência emitida pelo CEP/UNICAMP foram feitas modificações nos TCLEs no item armazenamento e utilização do material biológico de biorepositório e no itens acompanhamento, assistência e indenização.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior:

- foram encaminhadas anuências para coleta de dados
- TCLEs foram adequados.
- biorrepositório foi adequado.

OBS: corrigir ".... Sem risco adicional às você e nem qualquer ..".

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1173591.pdf	02/07/2019 11:47:27		Aceito
Outros	Carta_ao_CEP.pdf	02/07/2019 11:46:55	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Outros	NOVO_Carta_Plastica.pdf	02/07/2019 11:15:42	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Outros	NOVO_Carta_Ortopedia.pdf	26/06/2019 11:44:40	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	NOVO_Biorrepositorio_Corrigido.pdf	26/06/2019 11:44:17	Carolina Coli Zuliani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	NOVO_TCLE_Cartilagem.pdf	26/06/2019 11:42:43	Carolina Coli Zuliani	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.477.102

Ausência	NOVO_TCLE_Cartilagem.pdf	26/06/2019 11:42:43	Carolina Coli Zuliani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVO_TCLE_Liq_Amniotico.pdf	26/06/2019 11:41:26	Carolina Coli Zuliani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVO_TCLE_Tec_Adiposo.pdf	26/06/2019 11:40:05	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	NOVO_Projeto_Cronograma_alterado.pdf	26/06/2019 11:36:30	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Outros	carteirafuncionalcarol.docx	10/09/2018 16:02:34	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPq2018_para_CEP.pdf	14/08/2018 09:20:06	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	14/08/2018 09:18:55	Carolina Coli Zuliani	Aceito
Outros	Carta_anuencia_CAISM.pdf	13/08/2018 15:58:25	Carolina Coli Zuliani	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 30 de Julho de 2019

Assinado por:

Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br